



Que hay de nuevo en el manejo infectológico del paciente pediátrico con neutropenia y fiebre

Dr José Marcó del Pont. Infectología Pediátrica.
Departamento de Pediatría. Hospital Italiano.
Buenos Aires. Argentina

Que estamos viendo en los últimos años

- El número de pacientes con cáncer no se ha modificado.
- Si ha mejorado con los nuevos tratamientos y las medidas de soporte, la sobrevida en muchos de ellos.
- La proporción entre tumores sólidos y líquidos se ha mantenido.
- Han aumentado el número de pacientes que han sido trasplantados de médula ósea.
- La mayoría de los pacientes bajo tratamiento tienen catéteres venosos centrales.
- A pesar de los avances en la detección microbiológica no ha aumentado en proporción el aislamiento de gérmenes.
- No ha aumentado la detección de foco en el paciente neutropénico febril. Si observamos una modificación en cuanto al foco primario, mayor proporción de pacientes con compromiso de mucosas y un descenso de las infecciones relacionadas a catéteres.
- Hay un aumento en el aislamiento de cocos gram (+), un descenso de los gram (-), sin mayor variación en el aislamiento de hongos.
- No se han modificado mayormente el tratamiento antibiótico empírico inicial. Si observamos un mayor uso de antimicóticos.
- Logramos buenos resultados en los pacientes de bajo riesgo con la suspensión temprana del antibiótico, como así también su pase a vía oral.
- Con respecto a la mortalidad notamos un descenso de la misma. Se mantiene la mayor mortalidad en los grupos categorizados como de alto riesgo.

Pacientes neutropenicos febriles

- La Infección es la mayor causa de morbilidad y mortalida
- La Fiebre es un elemento sensible y específico de infección, otros síntomas clinicos podrían estar ausentes
- El riesgo de infección esta directamente relacionado a la neutropenia, (número y duración)
- Factores asociados:
 - La enfermedad de base
 - Quimioterapia instituida
 - Procedimiento invasivos
- Amplio espectro de microorganismos
- El tratamiento estará basado a las características epidemiológicas y del lugar donde es tratado

PACIENTE NEUTROPENICO FEBRIL

Objetivos :

Detección temprana de cualquier foco infeccioso probable

Instauración precoz de tratamiento antibiótico de amplio espectro

Planteo

- Definición. Urgencia.
- Factores de riesgo.
- Estudio mínimo inicial.
- Tratamiento empírico inicial.
- Ajuste del tratamiento. Rotación. Fracaso terapéutico.
- Cuando pensar en hongos, virus y parásitos.
- Estudios complementarios: cuando, como y que.
- Evolución.
- Prevención.

NEUTROPENIA Y FIEBRE

- Neutropenia: RAN $<$ o Igual a $500/\text{mm}^3$
RAN $500-1000/\text{mm}^3$ (25-50%)
RAN $<$ a $100/\text{mm}^3$
- Fiebre : 1 registro $>$ a 38.5°C axilar
2 registros $>$ a 38.1°C axilar
(al menos de 1 hora de diferencia)

Clasificación de riesgo

Factores	Alto Riesgo	Bajo Riesgo
Enfermedad de base	No controlada	Controlada
Neutropenia	< 7 días	> 7-10 días
Hipotensión	Si	No
Foco de infección	Si	No
Edad	< 1 año	> 1 año
PCR cuantitativa	Alta	Baja
ANC	< 100	> 100
Recuento de plaquetas	< 50.000	> 50.000
IL8	>	<

Clasificación de riesgo*

* Evolución 48-72 Hs	Alto Riesgo	Bajo Riesgo
Hemocultivo	+	-
Fiebre	+	- > 24 hs
Focos	No controlado	Controlado
Comorbilidades	+	-
PCR cuantitativa		Baja

NEUTROPENIA Y FIEBRE

HISTORIA CLINICA

- Anamnesis

 - Antecedentes epidemiológicos

 - Antecedentes relacionados a QMT

 - Búsqueda de factores agravantes

- Examen físico

 - Minucioso, diario

 - Partes blandas , SNC, pulmón, mucosas

 - Catéteres

METODOS DIAGNOSTICOS

- Hemograma completo c/ plaquetas
- Hemocultivos
- Retrocultivos
- Orina completa/ urocultivo
- Rx tórax
- Cultivo de toda lesión sospechosa
- PCR cuantitativa
- IL8

•Consenso Nacional. Riesgo de infección en el paciente oncológico. Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Arch.argent.pediatr 2003; 101 4.

•Santolaya M PINDA. Rev Chilena Infectol 2005;22 Supl 2:579

NEUTROPENIA Y FIEBRE

DIAGNOSTICO

- Fondo de ojo
- Ecocardiograma
- Rx senos paranasales
- Coprocultivo
- LCR
- Ecografía-Tomografía
- Improntas de lesiones
- Serología viral

NEUTROPENIA Y FIEBRE

ETIOLOGIA

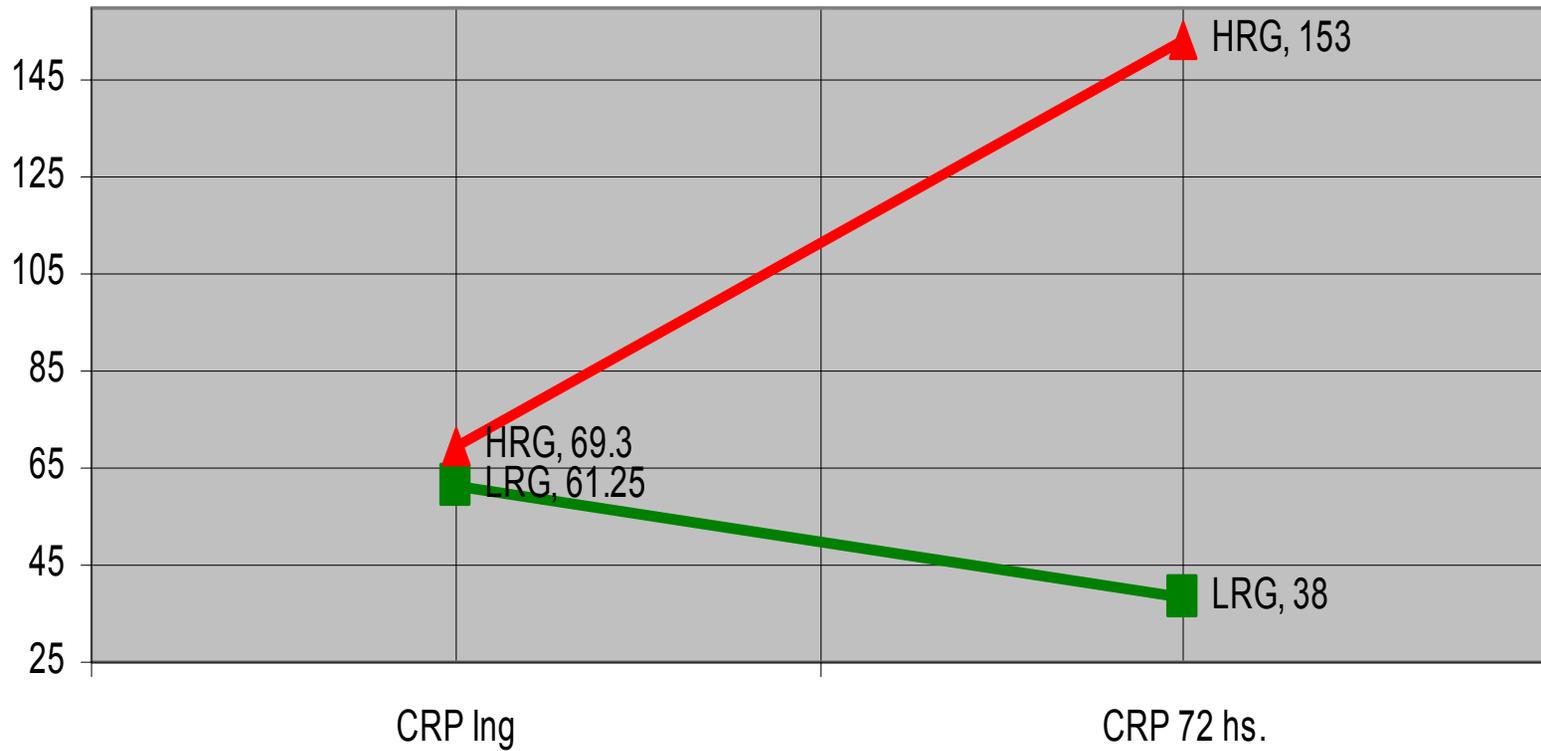
- El espectro de organismos es variado
- Esta en relación: Tipo de tratamiento
Grado de invasividad
Institución donde es
manejado

Resultados:

Indicadores	Test		
	PCR (n=111)	Fibrinogeno (n=108)	VSG (n=130)
Valor de corte	>0,4 mg/dl	>400 mg/dl	>20 mm/h
Media \pm DS	5,4 \pm 5,5	387 \pm 129	68 \pm 60
Sensibilidad	97%	50%	81%
Especificidad	33%	64%	10%
VPP	51%	71%	67%
VPN	93%	42%	19%
OR	13,48 (1,62-294)	1,84 (0,76-4,47)	0,48 (0,13-1,66)

La sensibilidad de la PCR fue 100% analizando solo el subgrupo de pacientes sin foco clínico al ingreso (74 pac.).

Quantitative C-Reactive protein Means



Paciente neutropenico febril

- Evaluacion Clinica
- Estudios adicionales
- Clasificacion de riesgo

Alto riesgo

Bajo riesgo

Internación

Internación / ambulatorio

Ceftazidime, cefepime, piperacilina-tazobactam, imipenem or meropenem con o sin Amicacina. Agregar glucopéptido en situaciones especiales

Ceftriaxone solo o combinado con amicacina

Alto Riesgo

Bajo Riesgo

Revaloración del tratamiento entre el 3-5 día de evolución

Revaloración a las 24-48 horas

Evolución favorable

Evolución desfavorable

Mantiene criterios de bajo riesgo
Hemocultivos negativos

Suspender el tratamiento con 48 horas de afebril y RAN en ascenso

Revalorar el tratamiento antibiótico #

Con foco clínico

SF

Buena evolución al 7º día

Persistencia de la fiebre al 7º día

Tratamiento del foco infeccioso

Suspender ceftriaxona e indicar cefixima o ciprofloxacina o acetil-cefuroxima VO

Búsqueda de infección fúngica invasiva * e indicar tratamiento antifúngico

Suspender el tratamiento con 24 horas afebril y RAN ≥ 100 mm³

NEUTROPENIA Y FIEBRE

AGENTES ETIOLOGICOS MAS FRECUENTES

Bacterias		Virus	Hongos	Parásitos
Gram +	Gram -			
S. aureus S.epidermidis S.α hemolítico Enterococcus S.pneumonie L.monocytogenes	E.coli Klebsiella Pseudomonas Serratia Enterobacter Acinetobacter Salmonella Haemophilus	Herpes CMV EBV VZV Hepatitis C	Candida Aspergillus Mucor Pneum. carinii	Cryptosporidium Toxoplasma g.i Giardia lamblia Strongiloides st. Chagas

	2000	2007	08-09
Cocos gram positivos	24 %	56,5 %	53 %
Bacilos gram negativos	57,4 %	32,6 %	34 %
Hongos	7,4 %	4,3 %	4 %
Virus	7,4 %	4,3 %	
Parasitos		2,1 %	

TRATAMIENTO

- Antibiótico terapia empírica bacteriana de amplio espectro
- No existe tratamiento empírico inicial ideal
- Categorizar al paciente
- La elección debe reflejar los aislamientos locales y su correspondiente resistencia
- La combinación mas usada : beta-lactamico + aminogluconido

Tratamiento

- Alto riesgo:
 - » Internación, tratamiento parenteral durante el periodo de neutropenia.
- Bajo riesgo:
 - » Paciente internado: alta temprana con o sin tratamiento oral
 - » Tratamiento ambulatorio: tratamiento por vía parenteral, secuencial oral.

•Marcó del Pont, J. et al Nuevas modalidades terapéuticas en el manejo del paciente neutropénico y febril pediátrico. 32° CONARPE 2000.
•*Infections in the Neutropenic Patient—New Views of an Old Problem* Gerald R. et al., *Hematology* 2001; 113-139 .2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. HughesWT, et al. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730–51

Tratamiento

- Oral
 - Ciprofloxacina (25-30 mg/kg/d, bid)
 - Cefixime (4 mg/kg/dosis, bid)
 - Quinolona (ciprofloxacina) + amoxicilina o amoxicilina/clavulanico o cefalosporina (cefpodoxima)
 - Acetil cefuroxime
- Parenteral
 - Cefalosporina (ceftriaxona: 100 mg/kg/d c/24 hr) + aminoglucosido (amicacina: 15 mg/kg/día; c/24 h)
 - Monoterapia: cefalosporina 4° generacion o carbapenem

•Paganini, H. et al. Cancer. 2003 Apr 1;97(7):1775-80

•Paganini, HR. et al. Cancer. 2000 Jun 15;88(12):2848-52

•Guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with febril neutropenia in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2005; 38:445-457

•Hughes WT, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34(6):730-51

•Tamura, K. Initial Empirical Antimicrobial Therapy: Clin Infect Dis 2004; 39:S59-64

•Consenso Nacional. Riesgo de infección en el paciente oncológico. Arch. Argent. Pediatr 2003; 101(4)

•Guidelines for the Management of Febrile Neutropenia in Patients with Cancer. St. Jude Children's Research Hospital. Revised November 14, 2005

Criterio para suspender tratamiento

- 24 horas sin fiebre
- Cultivos negativos
- Buena apariencia clínica
- Sin evidencia de foco de infección
- Recuperación medular

TRATAMIENTO

- Suspensión de ATB entre las 48 - 72 hs.
- Tratamiento oral o intramuscular.
- Completar tratamiento inicial.
- Rotación de ATB.

NEUTROPENIA Y FIEBRE

TRATAMIENTO EMPIRICO

Vancomicina	Celulitis peri catéter,sepsis,SDRA
Carbapenems	Sepsis,infec.intrahosp,recaídas
Antianaerobicos	Enteritis,mucositis severas,abscesos
Antivirales	Herpes simple,varicela-zoster
Antifungicos	Infec.documentada,candidiasis H-E aspergilosis invasiva, sepsis
Trimetoprima-Sulf	Infiltrado pulmonar intersticial bilateral con o sin hipoxia
Macrolidos	Infiltrado pulmonar

EVOLUCION TORPIDA

- Gérmenes resistentes.
- Inadecuada dosis del ATB utilizado.
- Foco no resuelto.
- Superinfección, o infección mixta.

Avances

- Categorizar a los pacientes de riesgo
- Medidas de aislamiento
- Nuevos ATB
- Nuevos antivirales
- Nuevos antifúngicos
- Manejo de catéteres
- Métodos de diagnóstico

PREVENCION

- Lavado de manos
- Habitación individual
- Higiene diaria del paciente
- Cuidado de las mucosas
- Alimentos adecuadamente cocidos
- Adecuado aporte nutricional
- Traslados intrahospitalarios
- Mascotas
- Vacunación

NEUTROPENIA Y FIEBRE

VACUNAS

- Todo paciente debe estar correctamente vacunado
- No deben recibir vacunas a virus vivos atenuados
- Vacunas inactivadas e inmunoglobulinas
- Protección óptima incluye la adecuada inmunización de los contactos familiares

Neutropenic febrile patients: Validation of the signs and symptoms at 72 hours from admission as predictor of evolution

- June 2007 and April 2009; 271 episodes of 109 patients
- Mean age was 9.49 years +/- 5.85,
- Males 62%
- Underlying illness were:
 - ALL 28.4%
 - AML 12%
 - Osteosarcoma 12%
 - Lymphoma 11%
- Had a permanent or semipermanent catheter 88.5%

Neutropenic febrile patients: Validation of the signs and symptoms at 72 hours from admission as predictor of evolution

- At admission, 38% had clinical manifestations, 16.5% abdominal pain or diarrhea, 14% mucositis, 10% catheter associated infections.
- Piperaciline plus gentamicine were the most frequent empiric antibiotics used (66%) follow by vancomicine plus ceftazidime 10.3%.
- Patients were divided in two risk groups after 72 hr of admission; 69% didn't have fever, at the moment, and were included in the low risk group (LRG), the ones who persisted febrile were included in a high risk group (HRG).
- Mean of hospitalization days were 4.86 in LRG, against 11.6 days in HRG, ($p < 0.05$). In LRG only 14.2% needed to change the treatment, against 76.5% in HRG.
- Most frequent second outline antibiotics were vancomicine plus ceftazidime 12.2% and ceftazidime plus amikacine 8.9%.

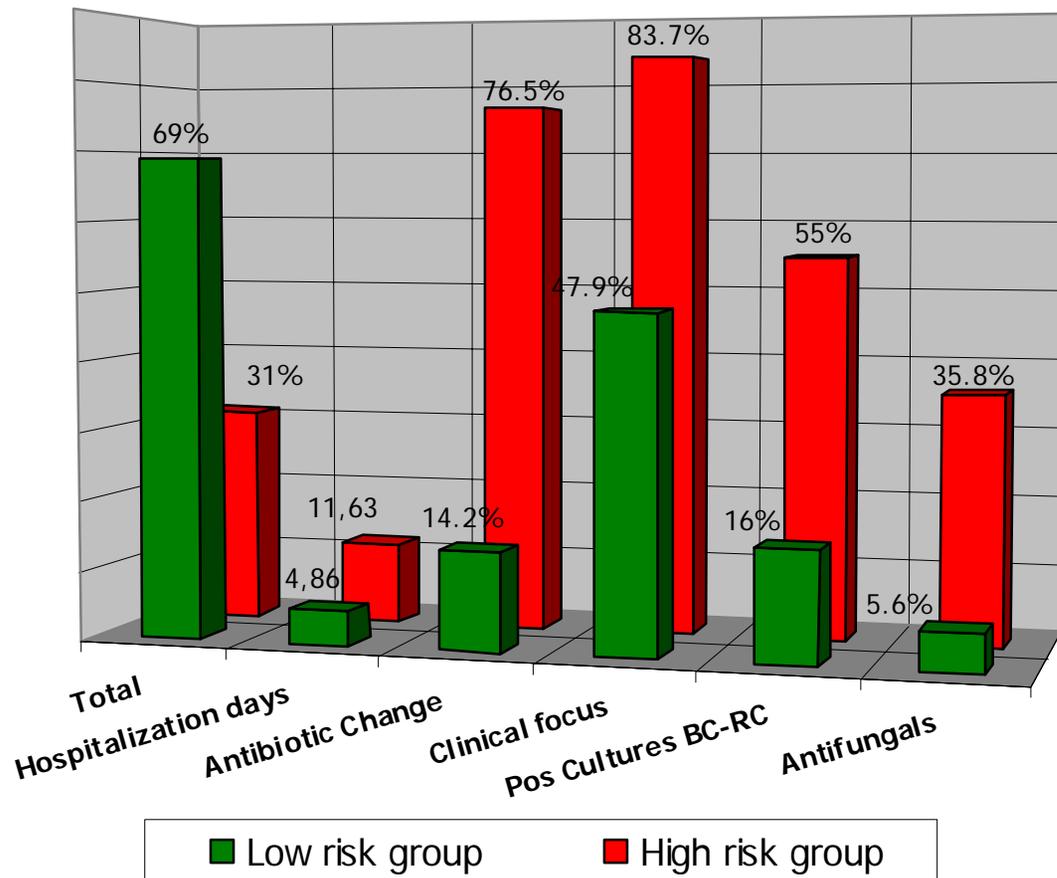
Neutropenic febrile patients: Validation of the signs and symptoms at 72 hours from admission as predictor of evolution

- **Conclusions:**

- Only 6 patients died, all from HRG, all with antibiotics changes, clinical focus and 84% with positive blood cultures.
- Global mortality was 2.2% of 271 episodes, 6.3% in the HRG and 5.5% of all patients.
- The 4 episodes of septic shock belong to the HRG. No patients died or had a septic shock in the LRG.
- Patients without fever (LRG), well appearing, increasing white cells count and negative blood cultures were discharged with a mean of 4.8 days, with only one re-admission.
- Favorable development in 99.6% of the cases and absence of death or complications in this group support the early discharge of this patients.

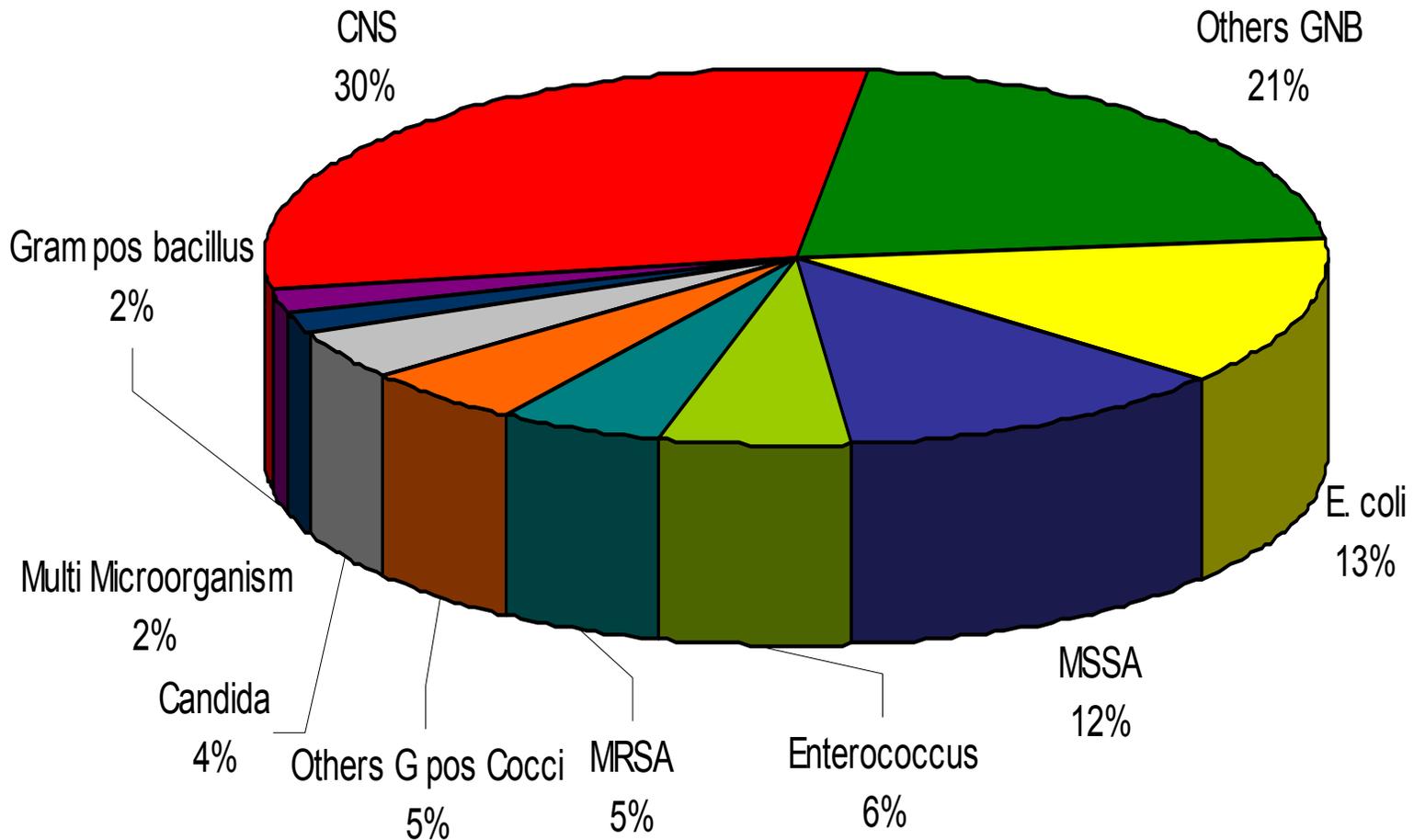
Febrile neutropenic patients

Risk groups



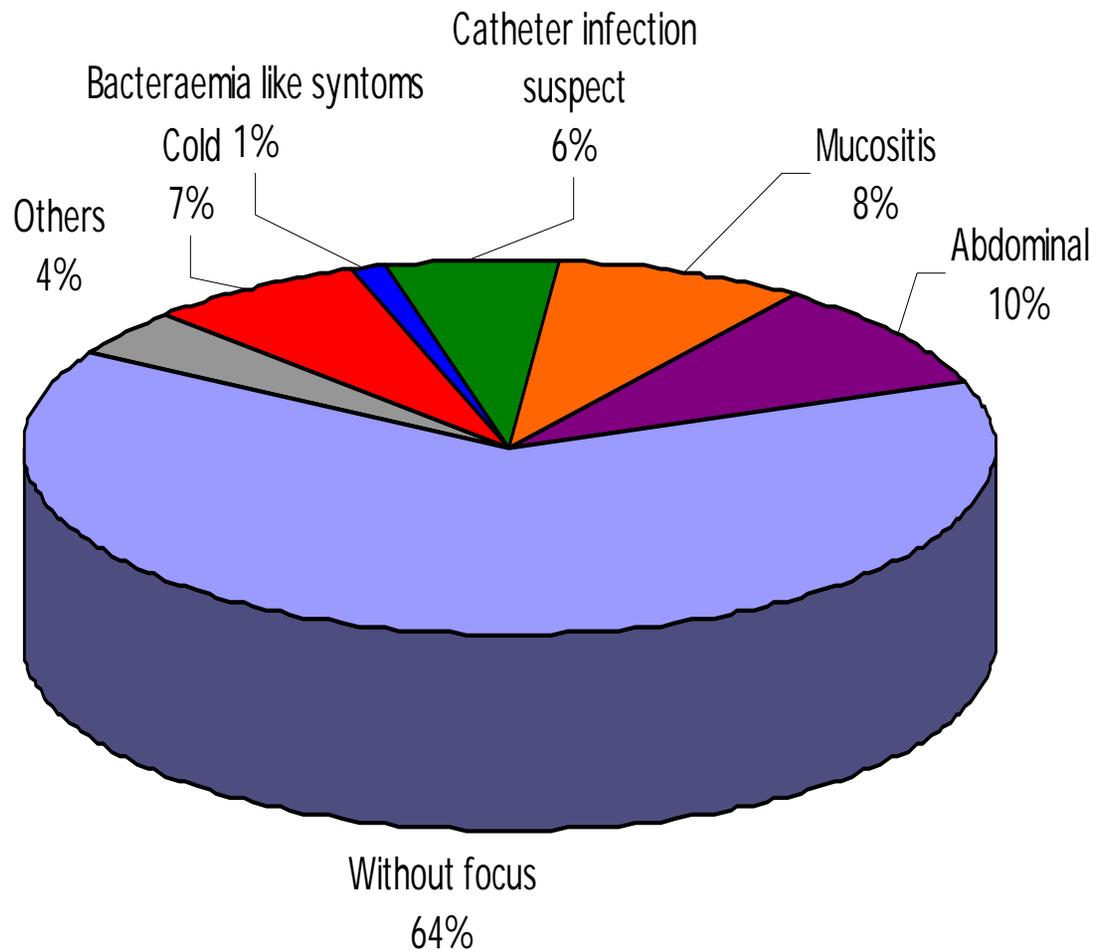
Febrile neutropenic patients

Microorganisms



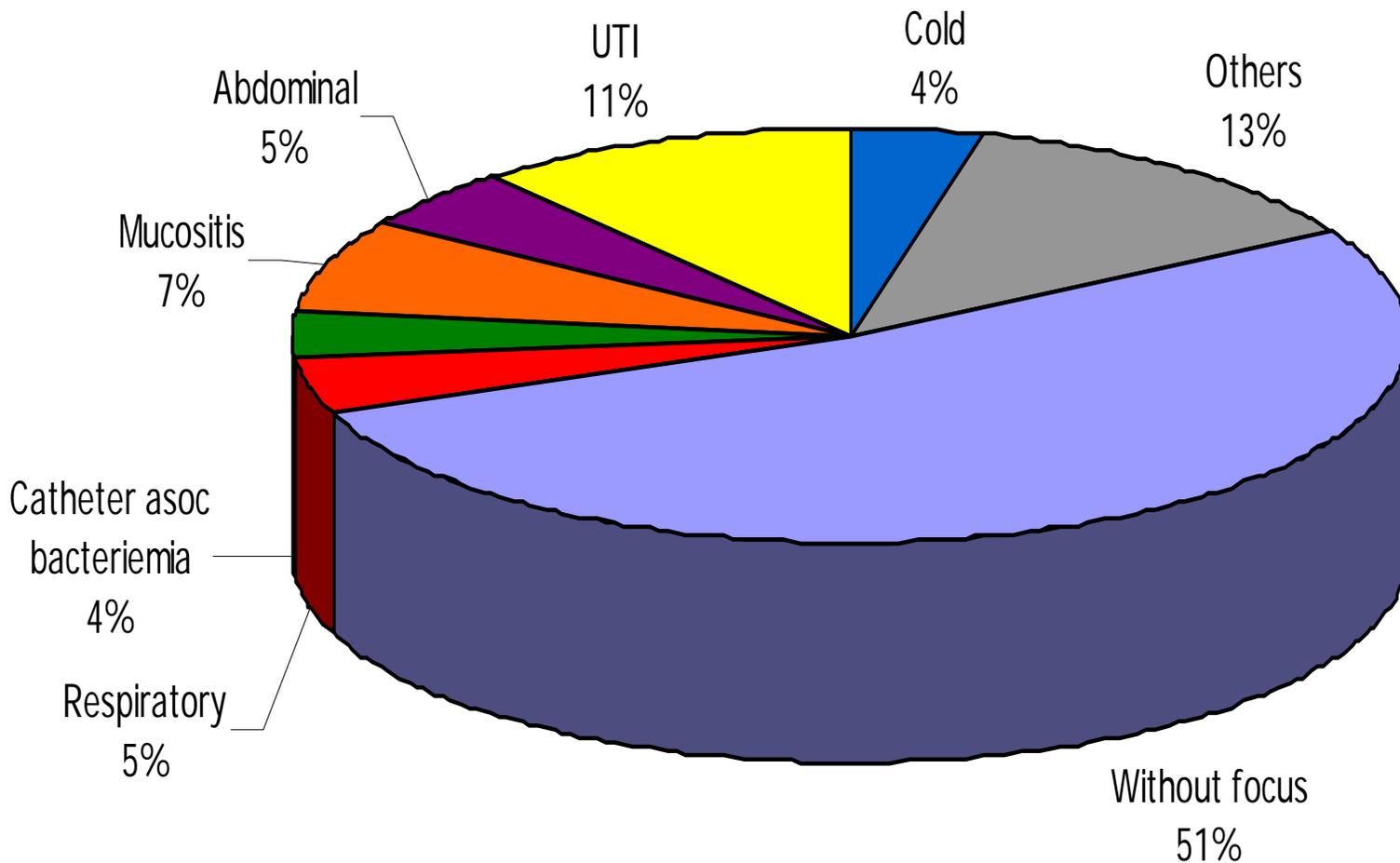
Febrile neutropenic patients

Initial clinical manifestations



Febrile neutropenic patients

Clinical manifestations 72 hs LRG



Febrile neutropenic patients

Clinical manifestations 72 hs HRG

